

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



305

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : A61K 49/00, 49/04</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 90/01952</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 8. März 1990 (08.03.90)</p>		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(21) Internationales Aktezeichen: PCT/DE89/00548</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 18. August 1989 (18.08.89)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 38 28 905.9 23. August 1988 (23.08.88) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungstaaten ausser US): SCHE- RING AG [DE/DE]; Möllerstraße 170-178, D-100 Ber- lin 65 (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : ALBAYRAK, Celal [Staa- tenlos/DE]; Svenemünder Straße 92, D-1000 Berlin 65 (DE). RÖSSLING, Georg [DE/DE]; Oranienburger Chaussee 60 c, D-1000 Berlin 28 (DE). TACK, Johannes [DE/DE]; Tharsanderweg 42, D-1000 Berlin 20 (DE).</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(74) Anwalt: MAIKOWSKI, Michael; Xantener Straße 10, D- 1000 Berlin 15 (DE).</p> <p>(81) Bestimmungstaaten: AU, DK, JP, NO, US.</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Internationales Aktezeichen: PCT/DE89/00548</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 18. August 1989 (18.08.89)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 38 28 905.9 23. August 1988 (23.08.88) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungstaaten ausser US): SCHE- RING AG [DE/DE]; Möllerstraße 170-178, D-100 Ber- lin 65 (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : ALBAYRAK, Celal [Staa- tenlos/DE]; Svenemünder Straße 92, D-1000 Berlin 65 (DE). RÖSSLING, Georg [DE/DE]; Oranienburger Chaussee 60 c, D-1000 Berlin 28 (DE). TACK, Johannes [DE/DE]; Tharsanderweg 42, D-1000 Berlin 20 (DE).</p>	<p>(74) Anwalt: MAIKOWSKI, Michael; Xantener Straße 10, D- 1000 Berlin 15 (DE).</p> <p>(81) Bestimmungstaaten: AU, DK, JP, NO, US.</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>
<p>(21) Internationales Aktezeichen: PCT/DE89/00548</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 18. August 1989 (18.08.89)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 38 28 905.9 23. August 1988 (23.08.88) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungstaaten ausser US): SCHE- RING AG [DE/DE]; Möllerstraße 170-178, D-100 Ber- lin 65 (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : ALBAYRAK, Celal [Staa- tenlos/DE]; Svenemünder Straße 92, D-1000 Berlin 65 (DE). RÖSSLING, Georg [DE/DE]; Oranienburger Chaussee 60 c, D-1000 Berlin 28 (DE). TACK, Johannes [DE/DE]; Tharsanderweg 42, D-1000 Berlin 20 (DE).</p>	<p>(74) Anwalt: MAIKOWSKI, Michael; Xantener Straße 10, D- 1000 Berlin 15 (DE).</p> <p>(81) Bestimmungstaaten: AU, DK, JP, NO, US.</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>			
<p>(54) Title: CONTRAST PREPARATION CONSISTING OF CAVITATE- OR CLATHRATE-FORMING HOST/GUEST COMPLEXES</p> <p>(54) Bezeichnung: MITTEL BESTEHEND AUS CAVITATE ODER CLATHRATE BILDENDEN WIRT/GAST-KOMPLE- XEN ALS KONTRASTMITTEL</p> <p>(57) Abstract</p> <p style="padding-left: 20px;">The invention concerns the use of cavitate- or clathrate-forming host/guest complexes as contrast agents for ultrasonic, X-ray and NMR examinations.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p style="padding-left: 20px;">Die Erfindung betrifft die Verwendung von Cavitats oder Clathrate bildenden Wirt/Gast-Komplexen als Kontrastmittel bei Ultraschall -, Röntgen- oder NMR-Untersuchungen.</p>				

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragstaaten auf den Kopfblögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mal
AU	Australien	FI	Finnland	MR	Mauritanien
BB	Barbados	FR	Frankreich	MW	Malawi
BE	Belgien	GA	Gabon	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
BJ	Benin	IT	Italien	SD	Sudan
BR	Brasilien	JP	Japan	SE	Schweden
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SU	Sowjet Union
CG	Kongo	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CH	Schweiz	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CM	Kamerun	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland, Bundesrepublik	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

Mittel bestehend aus Cavitare oder Clathrate bildenden
Wirt/Gast-Komplexen als Kontrastmittel

Die Erfindung betrifft ein Mittel bestehend aus Cavitare oder Clathrate bildenden Wirt/Gast-Komplexen nach dem Oberbegriff des Patentanspruchs 1.

5 In der Literatur wird die Herstellung von stöchiometrischen Wirt/Gast-Komplexen bestehend aus Wirtmolekülen, im wesentlichen organischen Oniumverbindungen und Gasen bzw. Gasbildnern als Gastmoleküle beschrieben (Angew. Chem. 97 (1985) 721). Eine Verwendung der
10 Wirt/Gast-Komplexe als Kontrastmittel wird nicht beschrieben.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, für die Ultraschall-, Röntgen- oder NMR-Untersuchungen ein Mittel zur
15 Verfügung zu stellen, das als Transportmedium für Kontrastmittel verwendet werden kann. Insbesondere sollen durch die Erfindung Wirt/-Gast-Komplexe zur Verfügung gestellt werden, die größtmögliche Gastvolumina in einer minimalen Wirtmasse speichern.

20

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die im Anspruch 1 angegebenen Cavitare oder Clathrate ein Transportmittel bilden, die sich vollständig zersetzen und so gewählt werden können, daß sie keinerlei toxische Ein-
25 flüsse auf die biologische Substanz ausüben, in der die Untersuchung durchgeführt werden soll.

Mit Vorteil kann das verwendete Mittel zur Ultraschalluntersuchung als Wirtmoleküle

30

Wasser, Harnstoff und dessen Derivate, Thioharnstoff und dessen Derivate, Phenol und substituierte Phenole, Di-

...

35

hydroxybenzole und dessen Derivate, Hydrochinon und substituierte Hydrochinon, Salicylsäure und deren Derivate, Tri-o-Thymotid und dessen Derivate, Ascorbinsäure, Flavine und deren Derivate, Flavanole und deren Derivate, Cyclophane und deren Derivate, Guayacamin, Naphtohydrochinone und deren Derivate, Cyclodextrin und dessen Derivate, insbesondere Dimethyl- α -cyclodextrin, Methyl- β -cyclodextrin, Hydroxypropyl- β -cyclodextrin, Chromane und deren Derivate, insbesondere 4-p-Hydroxyphenyl-2,2,4-trimethylchroman, 4-p-Hydroxyphenyl-2,2,4-trimethylthiochroman, 4-p-Hydroxyphenyl-2,2,4,7-tetramethylthiochroman, 4-p-Hydroxyphenyl-2,2,4-trimethylselenchroman, Hexahostverbindungen, insbesondere Hexakis(phenylthio)benzol und dessen Derivate, Cyclotri-
15 veratrylen und dessen Derivate, 1,1'-Binaphtyl-2,2'-dicarbonsäure und deren Derivate, Oniumverbindungen und deren Derivate, Acetylsalicylsäure, Di-, Tri- und Tetrasalicylide, 9,9'-Spirobifluoren-2,2'-dicarboxylacid, Choleinsäuren, 4-4'-Dinitrodiphenyl, Bis-(N,N'-alkylen-
20 benzidin), Bis-(N,N'-tetramethylen-benzidin), Desoxycholsäure, Monoaminonickel(II)-cyanide, Tetra(4-methylpyridin)-Nickel(II)-dithiocyanate und deren Derivate, Hexamethylisocyanidoferronchloride, 2-phenyl-3-p(2,2,4-trimethylchroman-4-yl)-phenylquinazolin-4, Cyclotriphos-
25 phazone, Tris-1,2-phenyldioxycyclotriphosphazone

als Gastmoleküle:

Edelgase und Edelgasverbindungen, Schwefelhalogenide,
30 Stickstoff und Stickstoffoxide, Kohlenstoffoxide, Wasserstoff und Wasserstoffoxide, Schwefeloxide, Phosphorwasserstoffe, Halogenwasserstoffe, Uranhalogenide und Sauerstoff sowie Kohlenwasserstoffe und deren Derivate, Epoxide, Ether und halogenierte Kohlenwasser-
35 stoffe

enthalten.

Mit b besonderem Vorteil kann das verwendete Mitt l zur
Ultraschalluntersuchung als Gastmoleküle Helium, Neón,
5 Argon, Krypton, Xenon, Radon, Schwefelhexafluorid,
Wasser, Wasserstoffperoxid, Stickstoffmonoxid, Kohlen-
monoxid, Kohlendioxid, Jodwasserstoff, Xenondifluorid,
Xenontetrafluorid, Xenonhexafluorid, Xenondioxid, Schwe-
feldioxid, Schwefeltrioxid, Arsenwasserstoff, Phosphor-
10 wasserstoff, Deuterium, Uranhexafluorid, Methan, Ethan,
Propan, Cyclopropan, Butan, Pentan, Ethylenoxid und
Methylbromid enthalten.

Die kristallinen Komplexe können in ihrer Korngröße,
15 insbesondere durch die Kristallisationsbedingungen sowie
auch durch mechanische Verfahren der Partikelzerkleine-
rung (Luftstrahlvermahlung) beeinflusst werden.

Die kristallinen Komplexe können mit hydrophilen,
20 lipophilen oder amphiphilen Hilfsstoffen überzogen
werden.

Als Vehikel zur Applikation der Komplexe eignen sich
sterile wässrige Systeme mit Zusätzen zur Einstellung
25 von Viskosität, Oberflächenspannung, pH-Wert und osmoti-
schem Druck, in denen die Komplexe vorzugsweise vor der
Anwendung gelöst, aber auch suspendiert und ggf. emul-
giert werden.

30 Die Wirt/Gast-Komplexe werden in ein wässriges Vehikel
eingebracht. Durch die Auflösung der Wirtmoleküle werden
die Komplexe unter Freisetzung der Gasblasen in das
Vehikel zerstört. Die im Vehikel gelösten Wirtmoleküle
haben keine komplexierenden Eigenschaften mehr. Die
35 Geschwindigkeit der Gasfreisetzung, die Größe und
Lebensdauer der Gasblasen können durch die Art des ein-

g schlossenen Gases oder d s Gasbildners, durch die Art des Wirtmoleküls und von der Oberfläche bzw. Korngröße, in Abhängigkeit von Viskosität, Oberflächenspannung des Vehikels in weiten Grenzen eingestellt werden.

5

Es gelingt somit überraschenderweise auf einem sehr einfachen Wege injizierbare, gas haltige, pharmazeutische Zubereitungen mit ausgeprägten, echogenen Eigenschaften zu erhalten.

10

Insbesondere gelingt es, die für die in vivo Kontrastierung z. B. des linken Ventrikels beim Menschen notwendige Gasmenge von ca. 150 µl durch sehr geringe Wirkstoffmengen im Bereich von 2 - 10 mg/Appl. bereitzu-

15 stellen, wie folgende Zusammenstellung zeigt:

Hydrochinon/N ₂	3:1 Komplex	1 mg	70 µl
Hydrochinon/Xe	3:1 "	1 mg	53 µl
Dianin/SF ₆	3:1 "	1 mg	26 µl
20 Dianin/Argon	2:1 "	1 mg	26 µl
Tri-o-Thymotide/Methan	2:1 "	1 mg	23 µl
Tri-o-Thymotide CH ₃ Br	2:1 "	1 mg	21 µl
Dianin/N ₂		1 mg	103 µl

25 4-(4-Hydroxyphenyl)-2,2,4-trimethyl-chroman) wird als Dianin-Verbindung bezeichnet und hergestellt gem. Lit.-Stellen J. Russ Phys. Chem. Soc. 46, 1310 (1914) und Chem. Zentr. 1915, I, 1063.

30 Damit gelingt es, ein Kontrastmittel für die Ultraschall-Diagnostik bereitzustellen, das in der Lage ist, nach intravenöser Applikation das Blut und dessen Strömungsverhältnisse auf der rechten und nach Passage des Lungenkapillarbettes auf der linken Seite des
35 Herzens für Ultraschall sichtbar zu machen. Darüberhinaus soll es auch die Darstellung der Durch-

blutung anderer Organe wie Myocard, Leber, Milz und Niere gestatten. Ebenso ist die Anwendung zur Darstellung der ableitenden Harnwege und des Magen-Darm-Traktes, der Gelenk, der Stirnhöhle und der Augen
5 möglich.

Insbesondere bei der Verwendung von Gasmolekülen (z.B. Xenon), die in der Lage sind, die Blut/Hirn-Schranke zu überwinden, ist die Darstellung des Gehirns und seiner
10 physiologischen und pathologischen Strukturen durch Ultraschall möglich.

Enthält das erfindungsgemäße Mittel z. B. Xenon ist die Verwendung dieser Wirt/Gast-Komplexe als Röntgenkon-
15 trastmittel möglich. Bei Verwendung stabiler Radikale (z.B. Sauerstoff-, Nitroxyl-) können die erfindungsgemäßen Mittel auch als NMR-Kontrastmittel eingesetzt werden.

20 Im folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen erläutert:

1. Tri-o-Thymotide/Methylbromid

25 Tri-o-Thymotide (25 g) wurde in 2.2.4-Trimethylpentan (50 ml) bei 100°C gelöst und die heiße Lösung in den Hochdruckautoklaven eingebracht. In den Autoklaven wurde soviel Methylbromid eingefüllt, bis ein Druck von 200 bar erreicht wurde. Der Hochdruckautoklav
30 wurde 2 h lang auf 110°C temperiert und anschließend die Lösung innerhalb von 5 Tagen auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert und 3 mal mit kaltem 2.2.4-Trimethylpentan gewaschen; anschließend wurden die Kristalle im Trockenschrank bei
35 50°C getrocknet.

2. Dianin-Verbindung (4-p-Hydroxyphenyl-2.2.4-trimethyl-
chroman)/Ethylenoxid

5 Dianin-Verbindung (25 g) wurde in 1-Decanol (35 g)
bei 125°C gelöst. Die heiße Lösung wurde in den Hoch-
druckautoklaven gebracht. Die Lösung wurde mit kom-
primiertem Ethylenoxid von 300 bar beaufschlagt. Der
Hochdruckautoklav wurde 2 h lang auf 140°C temperiert
und anschließend die Lösung innerhalb von 8 Tagen auf
10 Raumtemperatur abgekühlt. Die Kristalle wurden abfil-
triert und 4 mal mit kaltem 1-Decanol (5 ml) ge-
waschen; anschließend wurden die Kristalle im
Trockenschrank bei 100°C getrocknet.

15 3. Dianin-Verbindung (4-p-Hydroxyphenyl-2.2.4-trimethyl-
chroman)/Schwefelhexafluorid

20 Dianin-Verbindung (25 g) wurde in 1-Decanol (35 g)
bei 125°C gelöst. Die heiße Lösung wurde in den Hoch-
druckautoklaven gebracht. Die Lösung wurde mit kom-
primiertem Schwefelhexafluorid von 300 bar beauf-
schlagt. Der Hochdruckautoklav wurde 2 h lang auf 140°C
temperiert. Anschließend wurde die Lösung innerhalb
von 8 Tagen auf Raumtemperatur abgekühlt. Die
25 Kristalle wurden abfiltriert und 4 mal mit kaltem 1-
Decanol (5 ml) gewaschen. Anschließend wurden die
Kristalle im Trockenschrank bei 100°C getrocknet.

30 4. Dianin-Verbindung (4-p-Hydroxyphenyl-2.2.4-trimethyl-
chroman)/Ethan

35 Dianin-Verbindung (25 g) wurde in 1-Decanol (35 g)
bei 125°C gelöst. Die heiße Lösung wurde in den Hoch-
druckautoklaven gebracht. Die Lösung wurde mit kom-
primiertem Ethan von 300 bar beaufschlagt. Der Hoch-
druckautoklav wurde 2 h lang auf 140°C temperiert.

Anschließend wurde die Lösung innerhalb von 8 Tagen auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert und 4 mal mit kaltem 1-Decanol (5 ml) gewaschen. Anschließend wurden die Kristalle im Trockenschrank bei 100°C getrocknet.

5. Dianin-Verbindung (4-p-Hydroxyphenyl-2.2.4-trimethylchroman)/Propan

10 Dianin-Verbindung (25 g) wurde in 1-Decanol (35 g) bei 125°C gelöst. Die heiße Lösung wurde in den Hochdruckautoklaven gebracht. Die Lösung wurde mit komprimiertem Propan von 300 bar beaufschlagt. Der Hochdruckautoklav wurde 2 h lang auf 140°C temperiert.

15 Anschließend wurde die Lösung innerhalb von 8 Tagen auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert und 4 mal mit kaltem 1-Decanol (5 ml) gewaschen. Anschließend wurden die Kristalle im Trockenschrank bei 100°C getrocknet.

20

6. Dianin-Verbindung (4-p-Hydroxyphenyl-2.2.4-trimethylchroman)/Kohlendioxid

Dianin-Verbindung (25 g) wurde in 1-Decanol (35 g) bei 125°C gelöst. Die heiße Lösung wurde in den Hochdruckautoklaven gebracht. Die Lösung wurde mit komprimiertem Kohlendioxid von 300 bar beaufschlagt. Der Hochdruckautoklav wurde 2 h lang auf 140°C temperiert.

25

30

Tagen auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert und 4 mal mit kaltem 1-Decanol (5 ml) gewaschen. Anschließend wurden die Kristalle im Trockenschrank bei 100°C getrocknet.

35 7. Dianin-Verbindung (4-p-Hydroxyphenyl-2.2.4-trimethylchroman)/Cyclopropan

Dianin-Verbindung (25 g) wurde in 1-Decanol (35 g) bei 125°C gelöst. Die heiße Lösung wurde in den Hochdruckautoklaven gebracht. Die Lösung wurde mit komprimiertem Cyclopropan von 300 bar beaufschlagt. Der Hochdruckautoklav wurde 2 h lang auf 140°C temperiert. Anschließend wurde die Lösung innerhalb von 8 Tagen auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert und 4 mal mit kaltem 1-Decanol (5 ml) gewaschen. Anschließend wurden die Kristalle im Trockenschrank bei 100°C getrocknet.

8. Dianin-Verbindung (4-p-Hydroxyphenyl-2.2.4-trimethylchroman)/Methan

Dianin-Verbindung (25 g) wurde in 1-Decanol (35 g) bei 125°C gelöst. Die heiße Lösung wurde in den Hochdruckautoklaven gebracht. Die Lösung wurde mit komprimiertem Methan von 300 bar beaufschlagt. Der Hochdruckautoklav wurde 2 h lang auf 140°C temperiert. Anschließend wurde die Lösung innerhalb von 8 Tagen auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert und 4 mal mit kaltem 1-Decanol (5 ml) gewaschen. Anschließend wurden die Kristalle im Trockenschrank bei 100°C getrocknet.

9. Dianin-Verbindung (4-p-Hydroxyphenyl-2.2.4-trimethylchroman)/Stickstoff

Dianin-Verbindung (25 g) wurde in 1-Decanol (35 g) bei 125°C gelöst. Die heiße Lösung wurde in den Hochdruckautoklaven gebracht. Die Lösung wurde mit komprimiertem Stickstoff von 300 bar beaufschlagt. Der Hochdruckautoklav wurde 2 h lang auf 140°C temperiert. Anschließend wurde die Lösung innerhalb von 8 Tagen auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert und 4 mal mit kaltem 1-Decanol (5

ml) gewaschen. Anschließend wurden die Kristalle im Trockenschrank bei 100°C getrocknet.

Schmelzpunkt: 162,88°C

5 10. Dianin-Verbindung (4-p-Hydroxyphenyl-2.2.4-trimethylchroman)/Xenon

Dianin-Verbindung (25 g) wurde in 1-Decanol (35 g) bei 125°C gelöst. Die heiße Lösung wurde in den Hochdruckautoklaven gebracht. Die Lösung wurde mit komprimiertem Xenon von 300 bar beaufschlagt. Der Hochdruckautoklav wurde 2 h lang auf 140°C temperiert. Anschließend wurde die Lösung innerhalb von 8 Tagen auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Kristalle wurden
10 abfiltriert und 4 mal mit kaltem 1-Decanol (5 ml) gewaschen. Anschließend wurden die Kristalle im Trockenschrank bei 100°C getrocknet.
15

11. Dianin-Verbindung (4-p-Hydroxyphenyl-2.2.4-trimethylchroman)/Argon
20

Dianin-Verbindung (25 g) wurde in 1-Decanol (35 g) bei 125°C gelöst. Die heiße Lösung wurde in den Hochdruckautoklaven gebracht. Die Lösung wurde mit komprimiertem Argon von 300 bar beaufschlagt. Der Hochdruckautoklav wurde 2 h lang auf 140°C temperiert. Anschließend wurde die Lösung innerhalb von 8 Tagen auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Kristalle wurden
25 abfiltriert und 4 mal mit kaltem 1-Decanol (5 ml) gewaschen. Anschließend wurden die Kristalle im Trockenschrank bei 100°C getrocknet.
30 Schmelzpunkt: 160,84°C

12. Hydrochinon/Methan
35

Hydrochinon (30 g) wurde in n-Propanol (70 ml) bei 70°C

C gelöst. Die heiße Lösung wurde in den Hochdruckautoklav n gebracht. Die Lösung wurde mit komprimiertem Methan von 300 bar b aufschlägt. Der Hochdruckautoklav wurde 2 h lang auf 80°C temperiert. Anschließend wurde die Lösung innerhalb von 5 Tagen auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert und 4 mal mit kaltem n-Propanol (5 ml) gewaschen. Anschließend wurden die Kristalle im Trockenschrank bei 70°C getrocknet.

10

13. Hydrochinon/Schwefelhexafluorid

Hydrochinon (30 g) wurde in n-Propanol (70 ml) bei 70°C gelöst. Die heiße Lösung wurde in den Hochdruckautoklaven gebracht. Die Lösung wurde mit komprimiertem Schwefelhexafluorid von 300 bar beaufschlägt. Der Hochdruckautoklav wurde 2 h lang auf 80°C temperiert. Anschließend wurde die Lösung innerhalb von 5 Tagen auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert und 4 mal mit kaltem n-Propanol (5 ml) gewaschen. Anschließend wurden die Kristalle im Trockenschrank bei 70°C getrocknet.

20

14. Hydrochinon/Propan

25

Hydrochinon (30 g) wurde in n-Propanol (70 ml) bei 70°C gelöst. Die heiße Lösung wurde in den Hochdruckautoklaven gebracht. Die Lösung wurde mit komprimiertem Propan von 300 bar beaufschlägt. Der Hochdruckautoklav wurde 2 h lang auf 80°C temperiert. Anschließend wurde die Lösung innerhalb von 5 Tagen auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert und 4 mal mit kaltem n-Propanol (5 ml) gewaschen. Anschließend wurden die Kristalle im Trockenschrank bei 70°C getrocknet.

30

35

15. Hydrochinon/Ethan

Hydrochinon (30 g) wurde in n-Propanol (70 ml) bei 70°C gelöst. Die heiße Lösung wurde in den Hochdruckautoklaven gebracht. Die Lösung wurde mit komprimiertem Ethan von 300 bar beaufschlagt. Der Hochdruckautoklav wurde 2 h lang auf 80°C temperiert. Anschließend wurde die Lösung innerhalb von 5 Tagen auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert und 4 mal mit kaltem n-Propanol (5 ml) gewaschen. Anschließend wurden die Kristalle im Trockenschrank bei 70°C getrocknet.

16. Hydrochinon/Kohlendioxid

Hydrochinon (30 g) wurde in n-Propanol (70 ml) bei 70°C gelöst. Die heiße Lösung wurde in den Hochdruckautoklaven gebracht. Die Lösung wurde mit komprimiertem Kohlendioxid von 300 bar beaufschlagt. Der Hochdruckautoklav wurde 2 h lang auf 80°C temperiert. Anschließend wurde die Lösung innerhalb von 5 Tagen auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert und 4 mal mit kaltem n-Propanol (5 ml) gewaschen. Anschließend wurden die Kristalle im Trockenschrank bei 70°C getrocknet.

17. Hydrochinon/Ethylenoxid

Hydrochinon (30 g) wurde in n-Propanol (70 ml) bei 70°C gelöst. Die heiße Lösung wurde in den Hochdruckautoklaven gebracht. Die Lösung wurde mit komprimiertem Ethylenoxid von 300 bar beaufschlagt. Der Hochdruckautoklav wurde 2 h lang auf 80°C temperiert. Anschließend wurde die Lösung innerhalb von 5 Tagen auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert und 4 mal mit kaltem n-Propanol (5 ml)

gewaschen. Anschließend wurden die Kristalle im Trockenschrank bei 70°C getrocknet.

18. Hydrochinon/Cyclopropan

5

Hydrochinon (30 g) wurde in n-Propanol (70 ml) bei 70°C gelöst. Die heiße Lösung wurde in den Hochdruckautoklaven gebracht. Die Lösung wurde mit komprimiertem Cyclopropan von 300 bar beaufschlagt. Der Hochdruckautoklav wurde 2 h lang auf 80°C temperiert. Anschließend wurde die Lösung innerhalb von 5 Tagen auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert und 4 mal mit kaltem n-Propanol (5 ml) gewaschen. Anschließend wurden die Kristalle im Trockenschrank bei 70°C getrocknet.

19. Hydrochinon/Stickstoff

Hydrochinon (30 g) wurde in n-Propanol (70 ml) bei 70°C gelöst. Die heiße Lösung wurde in den Hochdruckautoklaven gebracht. Die Lösung wurde mit komprimiertem Stickstoff von 300 bar beaufschlagt. Der Hochdruckautoklav wurde 2 h lang auf 80°C temperiert. Anschließend wurde die Lösung innerhalb von 5 Tagen auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert und 4 mal mit kaltem n-Propanol (5 ml) gewaschen. Anschließend wurden die Kristalle im Trockenschrank bei 70°C getrocknet.
Schmelzpunkt: 176,92°C

30

20. Hydrochinon/Xenon

Hydrochinon (30 g) wurde in n-Propanol (70 ml) bei 70°C gelöst. Die heiße Lösung wurde in den Hochdruckautoklaven gebracht. Die Lösung wurde mit komprimiertem Xenon von 300 bar beaufschlagt. Der Hochdruckautoklav

35

wurde 2 h lang auf 80°C temperiert. Anschließend wurde die Lösung innerhalb von 5 Tagen auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert und 4 mal mit kaltem n-Propanol (5 ml) gewaschen. Anschließend wurden die Kristalle im Trockenschrank bei 70°C getrocknet.

21. Hydrochinon/Argon

10 Hydrochinon (30 g) wurde in n-Propanol (70 ml) bei 70°C gelöst. Die heiße Lösung wurde in den Hochdruckautoklaven gebracht. Die Lösung wurde mit komprimiertem Argon von 300 bar beaufschlagt. Der Hochdruckautoklav wurde 2 h lang auf 80°C temperiert. Anschließend wurde die Lösung innerhalb von 5 Tagen auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert und 4 mal mit kaltem n-Propanol (5 ml) gewaschen. Anschließend wurden die Kristalle im Trockenschrank bei 70°C getrocknet.

20 Schmelzpunkt: $175,67^{\circ}\text{C}$

22. Harnstoff/Butan

25 4 g Harnstoff wurden bei 60°C in 12 ml Ethanol gelöst. Die Lösung wurde anschließend in einen Hochdruckautoklaven gebracht und mit einem Butandruck von 150 bar beaufschlagt. Die Lösung wurde innerhalb von 48 h von 60°C auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Lösung mit W/G-Kristallen wurde dem Autoklaven entnommen, 30 filtriert und die W/G-Kristalle mit 10 ml kaltem Ethanol gewaschen. Die W/G-Komplexbkristalle wurden im Vakuumschrank bei 60°C getrocknet.

23. Harnstoff/Isobutan

35 4 g Harnstoff wurden bei 60°C in 12 ml Ethanol

gelöst. Die Lösung wurde anschließend in einen Hochdruckautoklaven gebracht und mit einem Isobutandruck von 150 bar b aufschlägt. Die Lösung wurde innerhalb von 48 h von 60°C auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Lösung mit W/G-Kristallen wurde dem Autoklaven entnommen, 5 filtriert und die W/G-Kristalle mit 10 ml kaltem Ethanol gewaschen. Die W/G-Komplekxkristalle wurden im Vakuumschrank bei 60°C getrocknet. Schmelzpunkt: 138,50°C

10

24. Harnstoff/Neopentan

4 g Harnstoff wurden bei 60°C in 12 ml Ethanol gelöst. Die Lösung wurde anschließend in einen Hochdruckautoklaven gebracht und mit einem Neopentandruck 15 von 150 bar beaufschlägt. Die Lösung wurde innerhalb von 48 h von 60°C auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Lösung mit W/G-Kristallen wurde dem Autoklaven entnommen, 20 filtriert und die W/G-Kristalle mit 10 ml kaltem Ethanol gewaschen. Die W/G-Komplekxkristalle wurden im Vakuumschrank bei 60°C getrocknet. Schmelzpunkt: 138,79°C

25. Thioharnstoff/Butan

25

4 g Thioharnstoff wurden bei 60°C in 12 ml Ethanol gelöst. Die Lösung wurde anschließend in einen Hochdruckautoklaven gebracht und mit einem Butandruck von 150 bar beaufschlägt. Die Lösung wurde innerhalb von 30 60 h auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Lösung mit W/G-Kristallen wurde dem Autoklaven entnommen, 35 filtriert und die W/G-Kristalle mit 10 ml kaltem Ethanol gewaschen. Die W/G-Komplekxkristalle wurden im Vakuumschrank bei 60°C getrocknet.

35

26. Thioharnstoff/Isobutan

4 g Thioharnstoff wurden bei 60°C in 20 ml Ethanol gelöst. Die Lösung wurde anschließend in einen Hochdruckautoklaven gebracht und mit einem Isobutandruck von 150 bar beaufschlagt. Die Lösung wurde innerhalb von 60 h auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Lösung mit W/G-Kristallen wurde dem Autoklaven entnommen, filtriert und die W/G-Kristalle mit 10 ml kaltem Ethanol gewaschen. Die W/G-Komplexbkristalle wurden im Vakuumschrank bei 60°C getrocknet.

Schmelzpunkt: 181,34°C

27. Thioharnstoff/Neopentan

4 g Thioharnstoff wurden bei 60°C in 20 ml Ethanol gelöst. Die Lösung wurde anschließend in einen Hochdruckautoklaven gebracht und mit einem Neopentandruck von 150 bar beaufschlagt. Die Lösung wurde innerhalb von 60 h auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Lösung mit W/G-Kristallen wurde dem Autoklaven entnommen, filtriert und die W/G-Kristalle mit 10 ml kaltem Ethanol gewaschen. Die W/G-Komplexbkristalle wurden im Vakuumschrank bei 60°C getrocknet.

28. Vehikel

25

A: Für Hydrochinon-, Tri-O-Thymotid-Harnstoff- und Thioharnstoff-W/G-Komplexe eignen sich als Vehikel z.B. folgende Lösungen:

30

a) 1 % Gelatinelösung

b) 1 % Albuminlösung

c) 10 % Glycerinlösung

35

- d) 15 % Propylenglykollösung
- e) Mischungen von Natriumcholat und Phosphatidyl-
cholin in Wasser
- 5 f) 0,01 - 1 % Phosphatidylcholindispersion (wäßrig)
- g) 1 % Methylcellulose
- 10 h) 1 - 2 % Dextranlösung
- i) 1 % Agarlösung
- j) 2 % Tweenlösung (Tween 80)
- 15 k) 1 % Gummi arabicum
- B: Für Dianin-W/G-Komplexe eignen sich z.B. folgende
Vehikel:
- 20 a) 10 - 20 % 2-(2-methoxyethoxy)-Ethanol
- b) Mischungen aus 2-(2methoxyethoxy)-Ethanol (20 %) und
Tween 80 (1 %)
- 25

30

35

In-vitro Ultraschalluntersuchungen

Die akustischen Eigenschaften der W/G-Komplex-Vehikel-Systeme wurden mit in-vitro Ultraschalluntersuchungen bestimmt.

- 5 Dazu wurden etwa 1 - 5 mg der W/G-Komplexe in 10 - 20 ml mit einem der genannten Vehikel gemischt und anschließend mit Ultraschall-Scannern untersucht.

Für qualitative Untersuchungen wurde der Ultraschall-
10 Scanner Ekoline 20A/S im Frequenzbereich 1 - 5 MHz verwendet.

Quantitative Messungen der akustischen Eigenschaften wurden in einer Apparatur mit der Ultraschall-Scanner
15 Kraut-Kraemer U.S.I. P-12 bei 4 MHz erhalten. Beispielfhaft sind hier Ergebnisse von vier Systemen aufgeführt (Abb. 1 - 4).

Abb. 1: Harnstoff/Isobutan (Beispiel 23) in 2 % Tween 80
20 Lösung

Abb. 2: Thioharnstoff/Isobutan (Beispiel 26) in 1 % Dextranlösung

25 Abb. 3: Hydrochinon/Argon (Beispiel 21) in 1 % Gelatine-lösung

Abb. 4: Dianin/Argon (Beispiel 11) in 10 % 2-(2-methoxy-ethoxy)-Ethanol
30

Zur Erklärung der Ultraschall-Meßapparatur und der daraus gewonnenen Abbildungen:

Die Apparatur besteht aus einem Ultraschall-Sender
35

kombiniert mit inem Empfänger und iner Meßküvette, die die Probe enthält. Zur Messung der akustischen Eigenschaften d r Probe wird ein Ultraschall-Impuls ausgesendet. Rückgestreuter Ultraschall wird von dem
5 Empfänger gemessen und durch eine Änderung der Amplitude (siehe Abb.) angezeigt. In den Abbildungen ist jeweils nur eine Amplitudenänderung zu beobachten, die durch Rückstreuung des Ultraschalls an der Vorderwand der Meßküvette resultiert. Eine zweite Amplitudenänderung,
10 die durch Rückstreuung an der Rückwand der Meßküvette resultiert, wird nur mit nichtechogenen Substanzen (z.B. Wasser) erhalten. Im Falle echogener Substanzen erhält man kein zweites Rückstreusignal, da der Ultraschall in der Probe dissipiert bzw. so verändert wird, daß er
15 nicht mehr empfangen werden kann.

20

25

30

35

Patentansprüche

1. Mittel bestehend aus Cavitate oder Clathrate bildenden Wirt/Gast-(W/G)-Komplexen, deren Wirtmoleküle sich in einem flüssigen Vehikel unter Freisetzung des Gastes auflösen

5

als Kontrastmittel bei Ultraschall-, Röntgen- oder NMR-Untersuchungen.

2. Mittel nach Anspruch 1 zur Ultraschalluntersuchung
- 10 enthaltend

als Wirtmoleküle:

15 Wasser, Harnstoff und dessen Derivate, Thioharnstoff und dessen Derivate, Phenol und substituierte Phenole, Dihydroxybenzole und dessen Derivate, Hydrochinon und substituierte Hydrochinone, Salicylsäure und deren Derivate, Tri-o-Thymotid und dessen Derivate, Ascorbinsäure, Flavine und deren Derivate, Flavanole

20 und deren Derivate, Cyclophane und deren Derivate, Guayacamin, Naphtohydrochinone und deren Derivate, Chromane und deren Derivate, insbesondere 4-p-Hydroxyphenyl-2,2,4-trimethylchroman, 4-p-Hydroxyphenyl-2,2,4-trimethylthiochroman, 4-p-Hydroxyphenyl-

25 2,2,4,7-tetramethylthiochroman, 4-p-Hydroxyphenyl-2,2,4-trimethylselenchroman, Hexahostverbindungen, insbesondere Hexakis(phenylthio)benzol und dessen Derivate, Cyclotriveratrylen und dessen Derivate, 1,1'-Binaphtyl-2,2'-dicarbonsäure und deren Derivate,

30 Oniumverbindungen und deren Derivate, Acetylsalicyl-

säure, Di-, Tri- und Tetrasalicylide, 9,9'-Spirobi-
fluoren-2,2'-dicarboxylacid, Chol'insäuren, 4-4'Dini-
trodiphenyl, Bis-(N,N'-alkylen-benzidin), Bis-(N,N'-
tetramethylen-benzidin), Desoxycholsäure, Monoamino-
5 nickel(II)-cyanide, Tetra(4-methylpyridin)-
Nickel(II)-dithiocyanate und deren Derivate,
Hexamethylisocyanidoferronchloride, 2-phenyl-3-
p(2,2,4-trimethylchroman-4-yl)-phenylquinazolin-4,
Cyclotriphosphazone, Tris-1,2-phenyldioxycyclotri-
10 phosphazone

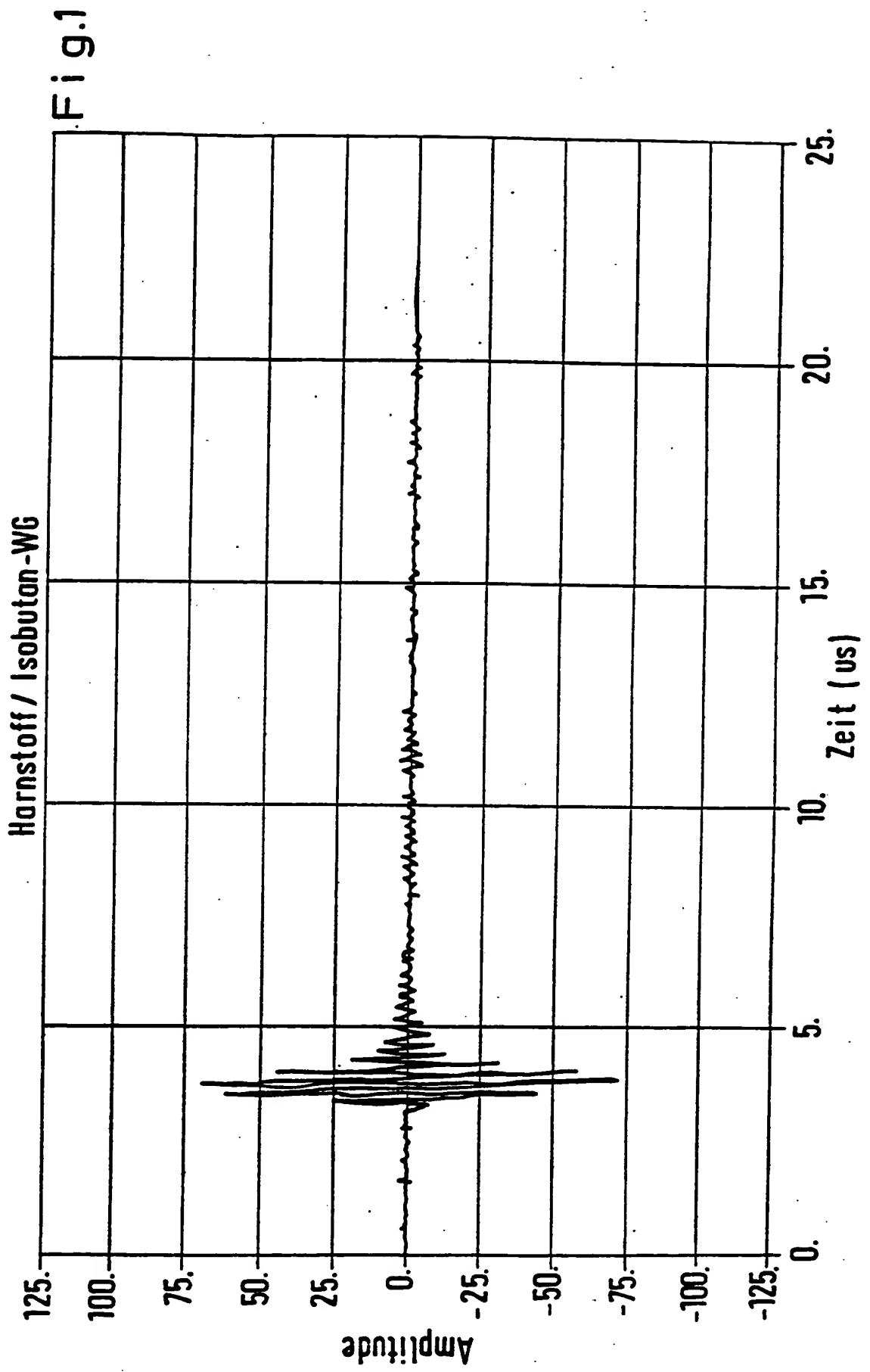
als Gastmoleküle:

Edelgase und Edelgasverbindungen, Schwefelhalogenide,
15 Stickstoff und Stickstoffoxide, Kohlenstoffoxide,
Wasserstoff und Wasserstoffoxide, Schwefeloxide,
Phosphorwasserstoffe, Halogenwasserstoffe, Uranhalo-
genide und Sauerstoff sowie Kohlenwasserstoffe und
deren Derivate, Epoxide, Ether und halogenierte Koh-
20 lenwasserstoffe.

25

30

35



Thioharnstoff / Isobutan-WG

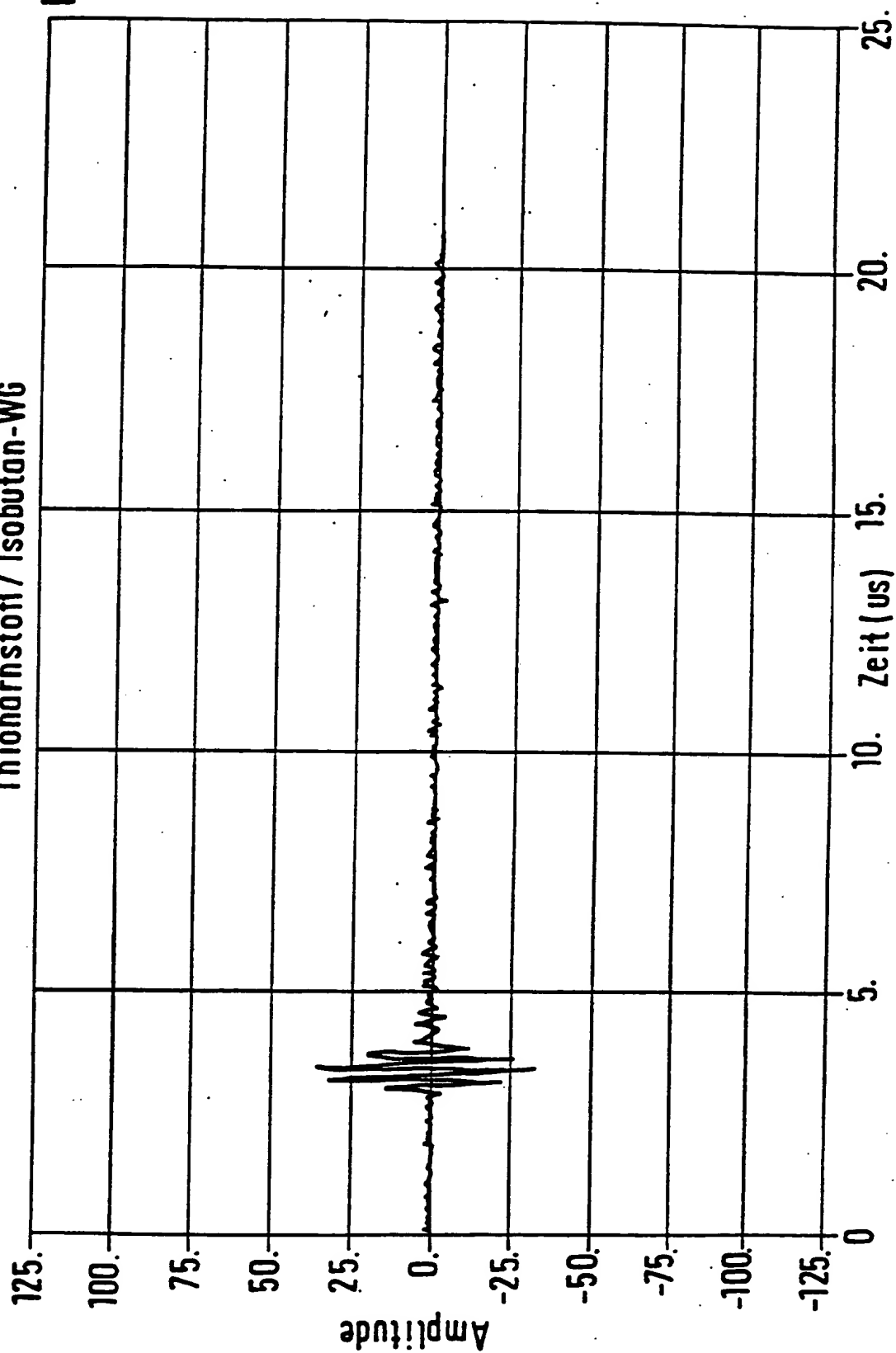


Fig.2

Hydrochinon / Argon-WG

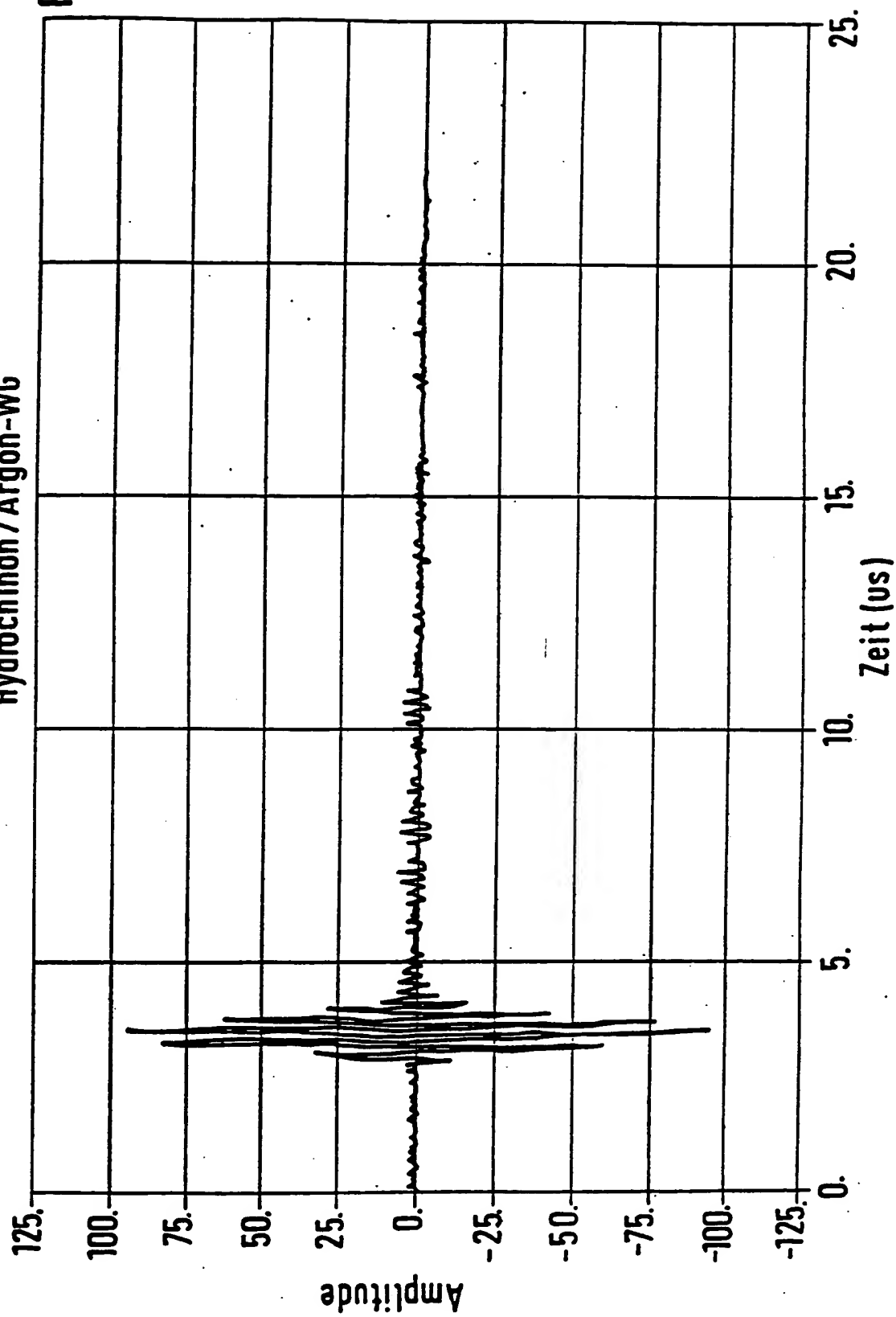
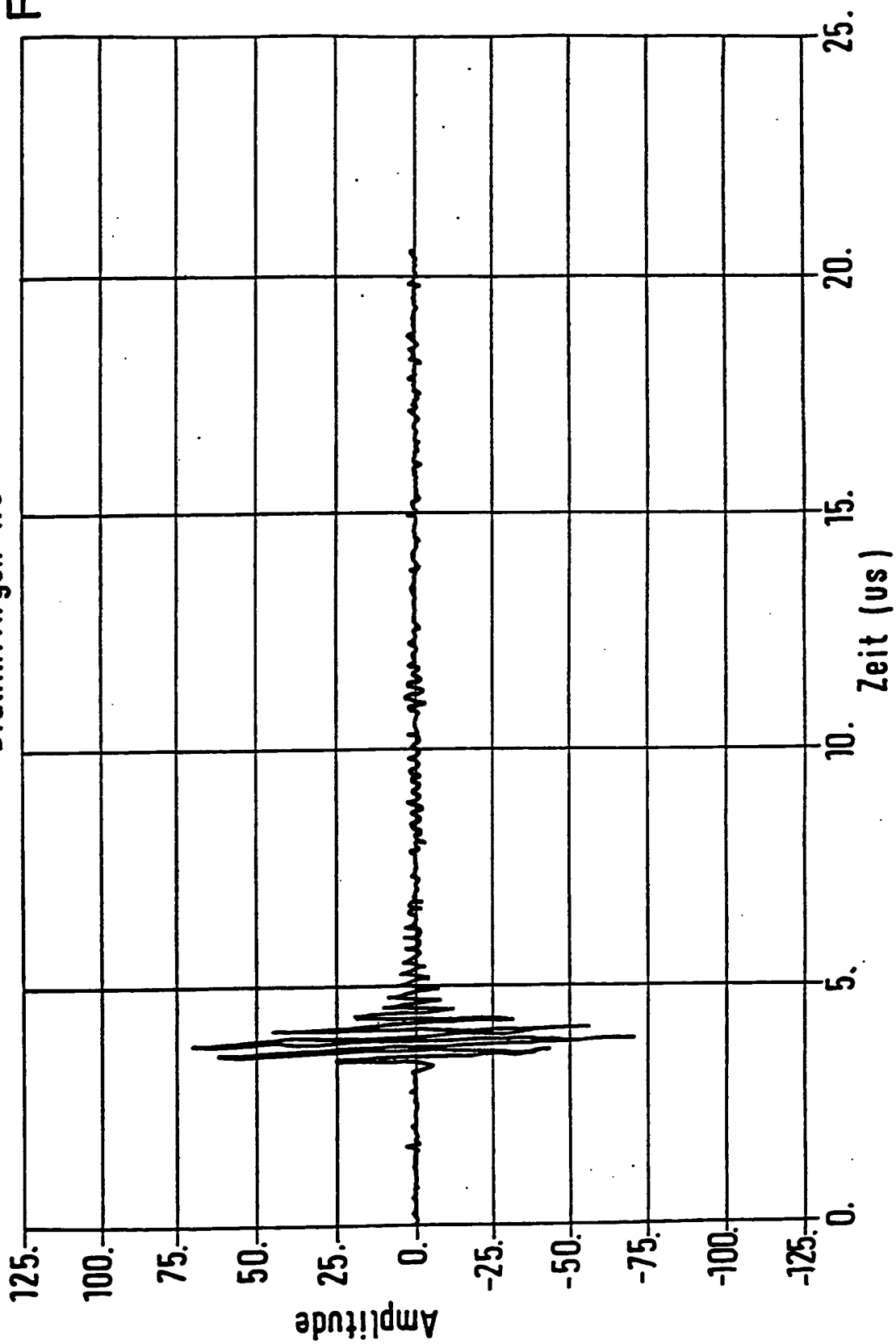


Fig.3

Dionin/Argon-WG

Fig.4



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/DE 89/00548

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) * According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int.Cl. ⁵ A 61 K 49/00, A 61 K 49/04																													
II. FIELDS SEARCHED <div style="text-align: center; margin-top: 5px;">Minimum Documentation Searched †</div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%; padding: 5px;">Classification System</td> <td style="padding: 5px;">Classification Symbols</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Int.Cl.⁵</td> <td style="padding: 5px;">A 61 K</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; margin-top: 5px;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the extent that such Documents are included in the Fields Searched ‡</div>			Classification System	Classification Symbols	Int.Cl. ⁵	A 61 K																							
Classification System	Classification Symbols																												
Int.Cl. ⁵	A 61 K																												
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT † <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%; padding: 5px;">Category *</th> <th style="width: 70%; padding: 5px;">Citation of Document, †† with indication, where appropriate, of the relevant passages ‡‡</th> <th style="width: 20%; padding: 5px;">Relevant to Claim No. ‡‡</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">Patent Abstracts of Japan, volume 5, No. 160 (C-75)(832), 15 October 1981, & JP, A, 5692221 (ZERIA SHINYAKU KOGYO K.K.) 25 July 1981</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">---</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">WO, A, 80/02365 (RASOR ASS. INC.) 13 November 1980</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">---</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">EP, A, 0224934 (FEINSTEIN) 10 June 1987</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">---</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">DE, A, 3637926 (SCHERING AG) 26 November 1987</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;"></td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">----</td> <td></td> </tr> </table>			Category *	Citation of Document, †† with indication, where appropriate, of the relevant passages ‡‡	Relevant to Claim No. ‡‡	A	Patent Abstracts of Japan, volume 5, No. 160 (C-75)(832), 15 October 1981, & JP, A, 5692221 (ZERIA SHINYAKU KOGYO K.K.) 25 July 1981		A	---		A	WO, A, 80/02365 (RASOR ASS. INC.) 13 November 1980		A	---		A	EP, A, 0224934 (FEINSTEIN) 10 June 1987		A	---		A	DE, A, 3637926 (SCHERING AG) 26 November 1987			----	
Category *	Citation of Document, †† with indication, where appropriate, of the relevant passages ‡‡	Relevant to Claim No. ‡‡																											
A	Patent Abstracts of Japan, volume 5, No. 160 (C-75)(832), 15 October 1981, & JP, A, 5692221 (ZERIA SHINYAKU KOGYO K.K.) 25 July 1981																												
A	---																												
A	WO, A, 80/02365 (RASOR ASS. INC.) 13 November 1980																												
A	---																												
A	EP, A, 0224934 (FEINSTEIN) 10 June 1987																												
A	---																												
A	DE, A, 3637926 (SCHERING AG) 26 November 1987																												

<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Special categories of cited documents: †‡</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"A" document member of the same patent family</p> </div> </div>																													
IV. CERTIFICATION <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Date of the Actual Completion of the International Search 21 November 1989 (21.11.89) </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Date of Mailing of this International Search Report 10 January 1990 (10.01.90) </td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"> International Searching Authority EUROPEAN PATENT OFFICE </td> <td style="padding: 5px;"> Signature of Authorized Officer </td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search 21 November 1989 (21.11.89)	Date of Mailing of this International Search Report 10 January 1990 (10.01.90)	International Searching Authority EUROPEAN PATENT OFFICE	Signature of Authorized Officer																							
Date of the Actual Completion of the International Search 21 November 1989 (21.11.89)	Date of Mailing of this International Search Report 10 January 1990 (10.01.90)																												
International Searching Authority EUROPEAN PATENT OFFICE	Signature of Authorized Officer																												

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

DE 8900548
SA 30565

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 19/12/89. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A- 8002365	13-11-80	US-A- 4276885	07-07-81
		AU-A- 6053580	20-11-80
		CA-A- 1171952	31-07-84
		EP-A- 0028253	13-05-81
EP-A- 0224934	10-06-87	US-A- 4718433	12-01-88
		AU-B- 575735	04-08-88
		AU-A- 6609786	11-06-87
		JP-A- 62181033	08-08-87
		US-A- 4774958	04-10-88
DE-A- 3637926	26-11-87	WO-A- 8803388	19-05-88
		EP-A- 0273140	06-07-88
		EP-A- 0296189	28-12-88

EPN FORM P079

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE 89/00548

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁵ Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC Int. Cl. 5: A 61 K 49/00, A 61 K 49/04		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int. Cl. 5	A 61 K	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehorende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹		
Art [*]	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr.
A	Patents Abstracts of Japan, Band 5, Nr. 160 (C-75)(832), 15. Oktober 1981, & JP, A, 5692221 (ZERIA SHINYAKU KOGYO K.K.) 25. Juli 1981 --	
A	WO, A, 80/02365 (RASOR ASS. INC.) 13. November 1980. --	
A	EP, A, 0224934 (FEINSTEIN) 10. Juni 1987 --	
A	DE, A, 3637926 (SCHERING AG) 26. November 1987 -----	
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>[*] Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht wurde ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzip oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
21. November 1989		10. 01. 90
Internationale Recherchenbehörde		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten
Europäisches Patentamt		T.K. WILLIS

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

DE 8900548

SA 30565

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 19/12/89
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A- 8002365	13-11-80	US-A- 4276885	07-07-81
		AU-A- 6053580	20-11-80
		CA-A- 1171952	31-07-84
		EP-A- 0028253	13-05-81
EP-A- 0224934	10-06-87	US-A- 4718433	12-01-88
		AU-B- 575735	04-08-88
		AU-A- 6609786	11-06-87
		JP-A- 62181033	08-08-87
		US-A- 4774958	04-10-88
DE-A- 3637926	26-11-87	WO-A- 8803388	19-05-88
		EP-A- 0273140	06-07-88
		EP-A- 0296189	28-12-88

RP0 FORM P0472

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82